UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

UNITÉ DE SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1974 - N° 7

ANÉMIES MACROCYTAIRES PAR CARENCE EN ACIDE FOLIQUE CHEZ L'ÉTHYLIQUE

(à propos de 5 ans d'études en milieu hospitalier)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le **mercredi 9 janvier 1974**

par

Alain POURRAT

né le 30 janvier 1947, à SAINT-SAUVEUR 47

Examinateurs de la Thèse

MM. J. AUBERTIN, professeur ..... *Président.*

J. VIDEAU, professeur .....

J. BENTEGEAT, professeur ..... *Juges.*

B. LENG, agrégé .....

M. BOISSEAU, agrégé .....

IMPRIMERIE TRILLAUD — BERGERAC

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547319_0012

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II

UNITÉ DE SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1974 - N° 7

ANÉMIES MACROCYTAIRES PAR CARENCE EN ACIDE FOLIQUE CHEZ L'ÉTHYLIQUE

(à propos de 5 ans d'études en milieu hospitalier)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le **mercredi 9 janvier 1974**

par

Alain POURRAT

né le 30 janvier 1947, à SAINT-SAUVEUR 47

Examinateurs de la Thèse

MM. J. AUBERTIN, professeur ..... *Président.*
J. VIDEAU, professeur .....
J. BENTEGEAT, professeur ..... *Juges.*
B. LENG, agrégé .....
M. BOISSEAU, agrégé .....

IMPRIMERIE TRILLAUD — BERGERAC

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME, A MON FILS

Avec tout mon amour.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

Au Docteur Michel FOURNIER

Chef de Service Médecine a l'Hopital Pasteur, Langon
Directeur d'Enseignement Clinique a l'Université
de Bordeaux II

Avec notre reconnaissance pour les conseils éclairés que vous nous avez toujours si gracieusement prodigués.

Par ce travail qui est aussi le vôtre, qu'il nous soit permis de vous témoigner notre profonde gratitude.

Au Docteur Chantal de CACQUERAY

Chef de Travaux (Hématologie — Maladies du Sang)

Assistante des Hopitaux

Au Docteur Geneviève NOEL

Chef de Travaux (Histologie) a l'Université de Bordeaux II

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour l'accueil bienveillant que vous nous avez toujours réservé, et le temps précieux que vous avez bien voulu consacrer à notre travail.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VIDEAU

PROFESSEUR D'ANATOMIE ET ORGANOGENÈSE
CHIRURGIEN DES HOPITAUX, CHEF DE SERVICE

En hommage respectueux et reconnaisant pour l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre Juge.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BENTEGEAT

PROFESSEUR D'IMMUNOLOGIE, SÉROLOGIE, HEMATOLOGUE
BIOLOGISTE DES HOPITAUX, CHEF DE SERVICE
CROIX DE GUERRE 1939-1945
CHEVALIER DES PALMES ACADÉMIQUES

Nous nous permettons de vous adresser ici l'expression de toute notre gratitude pour la bienveillance avec laquelle vous nous avez reçu et guidé, ainsi que l'assurance de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. LENG

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ DE MÉDECINE INTERNE
MÉDECIN DES HOPITAUX

L'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre respectueuse et profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BOISSEAU

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX
MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

Qu'il nous soit permis de vous remercier de votre bienveillance.
Avec notre profond respect.

A NOTRE PRÉSIDENT DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. AUBERTIN

Professeur de Clinique Médicale
et des Maladies Infectieuses
Médecin des Hopitaux, Chef de Service
Docteur es Sciences

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce Jury, veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre profond respect.

PLAN DE LA THÈSE

LES ANÉMIES MACROCYTAIRES PAR CARENCE EN ACIDE FOLIQUE CHEZ L'ÉTHYLIQUE

(à propos de 5 ans d'études en milieu hospitalier)

I. — INTRODUCTION.

II. — L'ÉTUDE STATISTIQUE.

1 - Ses bases.
2 - Les résultats.
3 - Etude critique des résultats.

III. — L'ÉTUDE DU MÉCANISME — LA CARENCE EN ACIDE FOLIQUE.

1 - Le mécanisme suspecté.
2 - La méthode de dosage sérique de l'acide folique.
3 - Les autres tests de carence : Le FIGLU.
4 - Développement de 16 observations.
5 - Commentaire de cette étude.
6 - Conclusion.

IV. — CONSIDÉRATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES.

a - Considérations générales sur le métabolisme de l'acide folique.
b - Les étiologies des anémies par carence en acide folique.
c - Quelques remarques appliquées à nos malades.

V. — CONCLUSIONS DE LA THÈSE.

INTRODUCTION

Dans un service hospitalier de Médecine Générale (*), le pourcentage des cirrhoses éthyliques est toujours important.

Ces malades présentent souvent des anémies d'étiologies très diverses ; ainsi, il y a quelques années déjà, il nous semblait retrouver de façon répétée une anémie dont les caractères biologiques et morphologiques signalés par le Laboratoire étaient les suivants :

1° La valeur globulaire était supérieure à 1 et pouvait faire parler « d'hyperchromie ». Nous verrons par la suite pourquoi il faut abandonner cette notion qui s'avère aujourd'hui erronée.

2° « La tendance à la macrocytose » était le deuxième élément fourni par l'étude cytologique des hématies ; ce critère qui se définit par l'augmentation de volume des globules rouges est à différencier nettement de la mégalocytose, terme surtout utilisé dans la maladie de Biermer, le volume globulaire moyen étant ici nettement plus augmenté.

Mais cette particularité des anémies des oenoliques est bien connue et la littérature nous signale chez eux une fréquence de l'anémie macrocytaire de l'ordre de 5 %. Le mécanisme s'explique par une carence en acide folique.

Notre étude comporte dans un premier temps une partie statis-

(*) Service Médecine — Docteur M. FOURNIER — Hôpital Pasteur, Langon.

tique se développant sur cinq années et concerne toute les cirrhoses hospitalisées dans le service.

Cette étude a été faite car l'anémie macrocytaire nous apparaissait nettement plus fréquente qu'il n'était classique de le dire.

Enfin, en deuxième partie, sur un nombre de cas plus restreint, nous avons pu vérifier chez ces malades la carence en acide folique et son évolution sous traitement standard simple après un délai déterminé.

Ainsi, des dosages sériques d'acide folique avant et après traitement, ont pu être effectués grâce au concours précieux et efficace du Laboratoire du Professeur BENTEGEAT et de ses collaborateurs (**) à l'Hôpital des Enfants de Bordeaux, qui ont mis au point le dosage microbiologique de l'acide pteroyl-glutamique.

(**) Mesdames les Docteurs DE CACQUERAY et NOEL.

L'ÉTUDE STATISTIQUE

1°) SES BASES

a) *Les critères de sélection des malades :*

De 1968 à 1972, un nombre important d'éthyliques a été hospitalisé dans le service.

Nous avons retenu 198 malades qui présentaient une cirrhose définie de la façon suivante :

1° L'imprégnation constituait par ses conséquences pathologiques, la cause essentielle de l'hospitalisation ; soit l'intempérance était signalée par la lettre du médecin traitant, soit elle était notoire.

2° L'examen clinique décelait nettement la décomposition de l'intoxication chronique avec apparition de signes de gravité :

— soit somatiques : tremblements, anorexie, amaigrissement, asthénie, décomposition oedémato-ascitique...

— soit psychiques : confusion, dysomnie, avec cauchemars ou onirisme, aggravation des troubles caractériels avec agitation...

3° La biologie confirmait l'atteinte hépatique. Ainsi, en plus des examens habituels, l'épreuve à la Brome-Sulfone-Phtaléïne fut systématiquement pratiquée. Si, en cas d'ictère la pertubation souvent massive de cet examen colorimétrique lui enlève tout intérêt, par contre la sensibilité de cette épreuve en fait le premier test

hépatique pertubé en cas d'insuffisance hépato-cellulaire débutante (2).

Nous avons effectué cette épreuve en contrôlant deux fois la rétention à 15 minutes, puis à 45 minutes. Nous considérons comme pertubés des chiffres supérieurs à 10 % après 45 minutes (il est plus difficile de fixer un chiffre significatif sur le dosage après 15 minutes).

b) *L'anémie macrocytaire : sa définition*

1° La définition de l'anémie est fournie par l'hémogramme. Nous avons retenu chez l'homme toute numération inférieure à 4.200.000 G.R., chez la femme toute numération inférieure à 4.000.000 G.R.

2° La macrocytose est classiquement définie par le volume globulaire moyen (V.G.M.) qui est obtenu en divisant le volume occupé par les hématies dans l'unité de volume de sang (ce chiffre est donné par l'hématocrite), par le nombre de globules rouges contenus par ce même volume de sang (ce chiffre est donné par la numération globulaire).

Sachant que le volume globulaire moyen normal est de 90 µ3 ± 10 (*) nous parlerons de macrocytose à partir de 100 µ3. Il semble qu'un chiffre aussi peu éloigné de la normale puisse être retenu en raison de la précision, de la détermination du taux de l'hématocrite, et du taux de l'hémoglobine, surtout depuis que le dosage en est pondéral.

Si dans les trois dernières années de l'étude le calcul des V.G.M. a pu être très précisement effectué à partir des données de l'hémogramme (**), il n'en est pas de même pour les deux premières années, car l'hématocrite ne figurait pas ; le laboratoire (***) en qui allait toute notre confiance, par l'étude morphologique de l'hématie, nous signalait alors une « tendance macrocytaire ».

(*) Microns cubes.
(**) Laboratoire Mur Rogeon — Langon.
(***) Laboratoire Veaux et Mouton — Bordeaux.

2°) LES RÉSULTATS

L'étude statistique se situe dans un service de médecine générale d'un hôpital dit « de deuxième catégorie » (*), se développe sur cinq années, de 1968 à 1972. Le service comprend 48 lits, divisés en 24 lits pour les hommes et 24 pour les femmes. Le recrutement est essentiellement local ; nous recevons un nombre infime de malades venant de services du Centre hospitalier Universitaire (C.H.U.).

Nous avons consulté 3 062 dossiers et retenu un total de 198 cirrhoses confirmées par une épreuve à la B.S.P. (sauf chez les cirrhotiques ictériques). Vu le nombre élevé d'observations, il ne nous a pas semblé possible de les rapporter une à une. Ces observations sont dans les archives du service et nous en avons les références. Leur examen permet d'en faire le tableau récapitulatif suivant :

Années	Cirrhoses éthyliques B.S.P. perturbées	Anémies	Anémies macrocytaires	
1968	40	28	7	17,5 %
1969	32	25	9	28 %
1970	28	16	10	35,7 %
1971	44	29	16	36,3 %
1972	54	35	26	48,1 %
	198	133	68	34,3 %

a) Poucentage :

1° *Anémies par rapport au nombre de cirrhotiques éthyliques :* 65,6 %

2° *Anémies macrocytaires par rapport au nombre de cirrhoses éthyliques retenues :* 34,3 %

(*) Hôpital Pasteur à Langon.

3° *Anémies macrocytaires par rapport au nombre de cirrhotiques éthyliques qui présentaient une anémie :*

51,1 %

TABLEAU RÉCAPITULATIF

DES MALADES SUIVANT LE SEXE ET L'AGE

	HOMMES	FEMMES
20 - 30	3	0
30 - 40	12	2
40 - 50	31	8
50 - 60	40	12
60 - 70	39	14
au dessus de 70	22	15
	147	51

3°) ÉTUDE CRITIQUE DES RÉSULTATS

a) *Considérations sur l'âge et le sexe du malade :*

I — *Le sexe :*

Notre sélection de malades comprend une forte proportion d'hommes : en effet, on rencontre 3 sujets de sexe masculin pour un sujet de sexe féminin.

II — *L'âge :*

Il faut remarquer chez les sujets féminins, une progression constante du nombre des alcooliques tout au long des tranches d'âge ; ainsi, le chiffre le plus élevé se situe après 70 ans (15 malades).

Celà semble relatif au fait que les femmes ont une longévité naturelle plus grande.

Chez les hommes, la tranche d'âge la plus abondamment pourvue se situe entre 50 et 60 ans.

b) *Etudes des chiffres :*

Le pourcentage de l'anémie macrocytaire est donc très important, 34,3 % des cirrhoses, 51 % des cirrhoses présentant une anémie.

L'étude détaillée montre que ce pourcentage est allé croissant de 1968 à 1972. Ainsi en 1968, 17,5 % des éthyliques présentent une anémie à « tendance macrocytaire ». Ce résultat relativement faible semble dû à la méthode des deux premières années, qui est moins rigoureuse que celle réalisée dans les années suivantes, le calcul du volume globulaire moyen étant alors obtenu à partir de l'hématocrite.

Pour ces années, nous pouvons semble-t-il considérer ce chiffre comme inférieur à la réalité.

En résumé, un tiers des malades porteurs de scléroses hépatiques éthyliques, présentait une anémie macrocytaire. Ce chiffre peut paraître élevé, mais son ordre de grandeur nous semble indiscutable. Peut-être est-ce lié en partie, au recrutement du service et au nombre élevé de salariés agricoles souvent mal nourris (car peu payés), mais abondamment pourvus en vin.

c) *L'évolution :*

L'évolution globale est celle de la cirrhose. Nous retrouvons ces malades quelques années plus tard dans les différents tableaux cliniques de décompensation. Le pronostic est sombre.

Cette première partie de l'étude ne nous permet pas de conclure sur l'évolution de l'anémie macrocytaire. Cependant dans certains cas, nous avons pu noter une amélioration de la numération globulaire avec un traitement par la vitamine B. 12 (4). Il est à noter que certains malades ont été hospitalisés à plusieurs reprises dans ces cinq années. Ils n'ont été comptabilisés qu'une fois. De toutes façons, le pronostic de l'anémie est aussi lié à la reprise du processus d'intoxication.

ÉTUDE DU MÉCANISME : LA CARENCE EN ACIDE FOLIQUE

1°) LE MÉCANISME SUSPECTÉ

Une anémie macrocytaire permet de soupçonner un déficit en facteur anti-pernicieux (6) que ce soit en vitamine B12 ou en acide folique.

Or, il existe des inter-actions métaboliques entre la B12 et l'acide Ptéroyl-Glutamique et déjà, quelques-uns de nos malades avaient reçu de la vitamine B12 par voie parentérale avant leur hospitalisation.

Le Prise et Richier (42) rapportent que de telles circonstances ont une grande valeur pour attribuer l'anémie à un déficit en folate.

Ainsi récemment, et depuis que la méthode du dosage sérique d'acide folique a été mise au point dans le laboratoire du Professeur Bentegeat, nous avons étudié sur un groupe restreint de malades l'évolution de ces taux avant et après traitement.

— Les critères de sélection des malades ont été les mêmes que pour l'étude statistique précédente. Cependant, dans trois observations l'épreuve à la B.S.P. n'a pas été réalisée du fait de la présence d'un ictère chez ces malades. Par ailleurs, la ponction biopsie du foie a été pratiquée dans deux cas, la ponction sternale dans trois cas.

— L'épreuve thérapeutique a consisté en la prescription pendant 45 jours de trois comprimés à 5 mg d'acide folique spécialisé sous le nom de FOLDINE par le laboratoire Specia (c'est pour des raisons

de prix que nous avons choisi l'acide folique peu coûteux, plutôt que l'acide folinique non commercialisé, et d'un prix très élevé). Nous avons essayé de sevrer les malades durant leur hospitalisation.

— Enfin, trois observations sur les seize présentées, n'ont pu bénéficier du contrôle du taux d'acide folique après traitement car ces patients rentrés chez eux, n'ont pas répondu aux convocations.

Nous ferons deux remarques à propos de cette épreuve thérapeutique :

1° nous déplorons vivement de n'avoir pas entrepris une étude en « double aveugle » mais lorsque nous avons commencé ce travail, la méthode de dosage était dans une phase de mise au point, et nous ne connaissions pas encore les possibilités qu'elle devait nous offrir.

2° de la même façon, il eut été intéressant de faire parallèlement à ces taux d'acide folique des dosages sanguins de vitamine B12. Des raisons techniques ont empêché la mise au point de ce dosage.

2° LA MÉTHODE DU DOSAGE SÉRIQUE DE L'ACIDE FOLIQUE

I — *Les différentes méthodes*

En effet, il existe plusieurs méthodes qui ont des caractéristiques bien différentes.

a) le dosage de l'activité folique sérique est une méthode microbiologique que nous avons retenue. Elle utilise le Lactobacillus ATCC 7469, selon la technique proposée par WATERS et MOLLIN (57).

Par ce procédé, on dose un certain nombre de dérivés de l'acide folique, qui sont des facteurs de croissance du germe utilisé. D'après HERBERT, le dosage de ces dérivés est un test très fidède de déficit primaire en folates (28).

b) nous n'avons pas retenu le dosage d'activité folique érythrocytaire. Cette méthode utilise la même souche, d'après une technique dérivée de celle de HOFFBRAND et de ses collaborateurs (31).

Mais le résultat doit être corrigé en fonction de l'hématocrite (31). En effet, les hématies contiennent 20 à 30 fois plus de folates que le sérum. D'après ZITTOUN (61), ce test n'est pas aussi spécifique que le précédent, car les taux érythrocytaires d'acide folique sont abaissés dans les carences pures en vitamines B12.

D'autres considèrent que ce dosage fait état des réserves tissulaires en folates, et, est moins sensible aux variations du régime thérapeutique que celui de l'activité sérique (49). Cet avis est contesté.

D'autre part, dans le régime expérimental de déficit en folates de HERBERT, les taux érythrocytaires s'abaissent vers le 4e ou 5e mois alors que les taux sériques diminuent beaucoup plus tôt vers la 4e ou 5e semaine (26).

D'autres dissociations sont possibles, et KARLIN observe dans les carences en B12 des taux élevés d'acide folique sérique alors que les taux érythrocytaires sont abaissés. Il pense que cette diminution est la conséquence d'une altération des folates globulaires qui dépendent d'une co-emzyme B12 (36).

En conclusion, il semble que le dosage sérique soit le plus fidèle actuellement.

II — *Technique utilisée*

Nous avons donc choisi de nous limiter au dosage sérique de l'acide folique. Ce travail de haute technicité a été mis au point, dans le laboratoire du Professeur BENTEGEAT, par les Docteurs DE CACQUEREY et NOEL. Les premiers résultats datent de la fin 1971.

1° *Le principe*

On utilise un germe, le lactobacillus casei ATCC 7469 dont la croissance en fonction du taux de vitamine produit de l'acide lactique que l'on mesure par neutralisation à la soude en solution décinormale (N/10).

On procède à la comparaison de la croissance de ce germe sur des quantités connues de sérum et sur une gamme étalon où l'acide folique est à des doses croissantes.

2° *Le prélèvement*

Sur le sujet à jeun, il faut recueillir dans deux tubes secs et stériles 10 cc de sang par tube. Les conditions d'asepsie de ce prélèvement sont très importantes ; les mêmes précautions doivent être prises que lors d'une hémoculture.

Enfin et ceci est capital, le sérum doit être dépourvu de toutes traces d'hémolyse (le taux d'acide folique dans les érythrocytes est nettement supérieur à celui du sérum).

3° *L'entretien de la souche — Préparation de l'inoculum*

L'entretien se fait par repiquage, sur gélose, deux fois par semaine. 48 h avant le travail, on repique sur milieu solide (gélose en culôt) et 24 h avant, on ensemence sur milieu liquide.

Cette souche servira à préparer l'inoculum. Pour ce faire, on rince *stérilement* quatre fois avec du sérum physiologique. Après le dernier rinçage, le culôt est remis en suspension dans 10 cc de sérum physiologique et enfin, pour obtenir l'inoculum, on refait une dilution en mettant une goutte du liquide obtenu précédemment dans 10 cc de sérum physiologique (dilution au 1/100).

4° *La gamme — Sa préparation*

Elle nécessite quatre séries de neuf tubes. Des doses croissantes d'acide folique, en milieu tampon enrichi par l'acide ascorbique, sont réparties dans chaque tube ; on complète à chaque fois à 2,5 cc avec de l'eau distillée puis on ajoute 3,5 cc de bouillon dans tous les tubes.

5° *Les sérums*

Ils sont déféqués à ébullition, en milieu tampon additionné d'acide ascorbique. La répartition se fait selon trois dosages différents (0,75 cc, 1 cc, 1,25 cc). De la même façon que pour la gamme, on complète avec de l'eau distillée et on ajoute du bouillon. Des tubes sont préparés pour contrôler la stérilité des sérums et de la gamme.

La stérilisation de tous ces tubes se fait en cinq minutes à 120° c à l'autoclave. Après refroidissement, tous les tubes reçoivent, avec une pipette Duclaux, une goutte d'inoculum ; puis sont mises à l'étuve à 37° pendant 48 h. A l'issue de cette incubation, la lecture par neutralisation à la soude, est effectuée.

6° *Critique de la méthode*

— *l'amélioration de la technique classique*

L'augmentation à 3,5 cc de la dose du bouillon qui était classiquement à 2,5 cc a permis d'obtenir des croissances plus régulières du germe. La lecture du sérum devient alors beaucoup plus précise avec une pente des droites beaucoup plus faible (cf schéma).

— *la congélation*

Ce dosage représentant un travail précis et minutieux et très long, il est nécessaire de conserver les sérums par congélation. Des contrôles ont été effectués sur le sérum frais des malades et après conservation par congélation. Les résultats ne sont jamais pertubés.

— *le choix des témoins*

Ont été éliminés tous les sujets suivant un traitement notamment par les anti-épileptiques, les barbituriques, les anti-foliques, les antituberculeux (38).

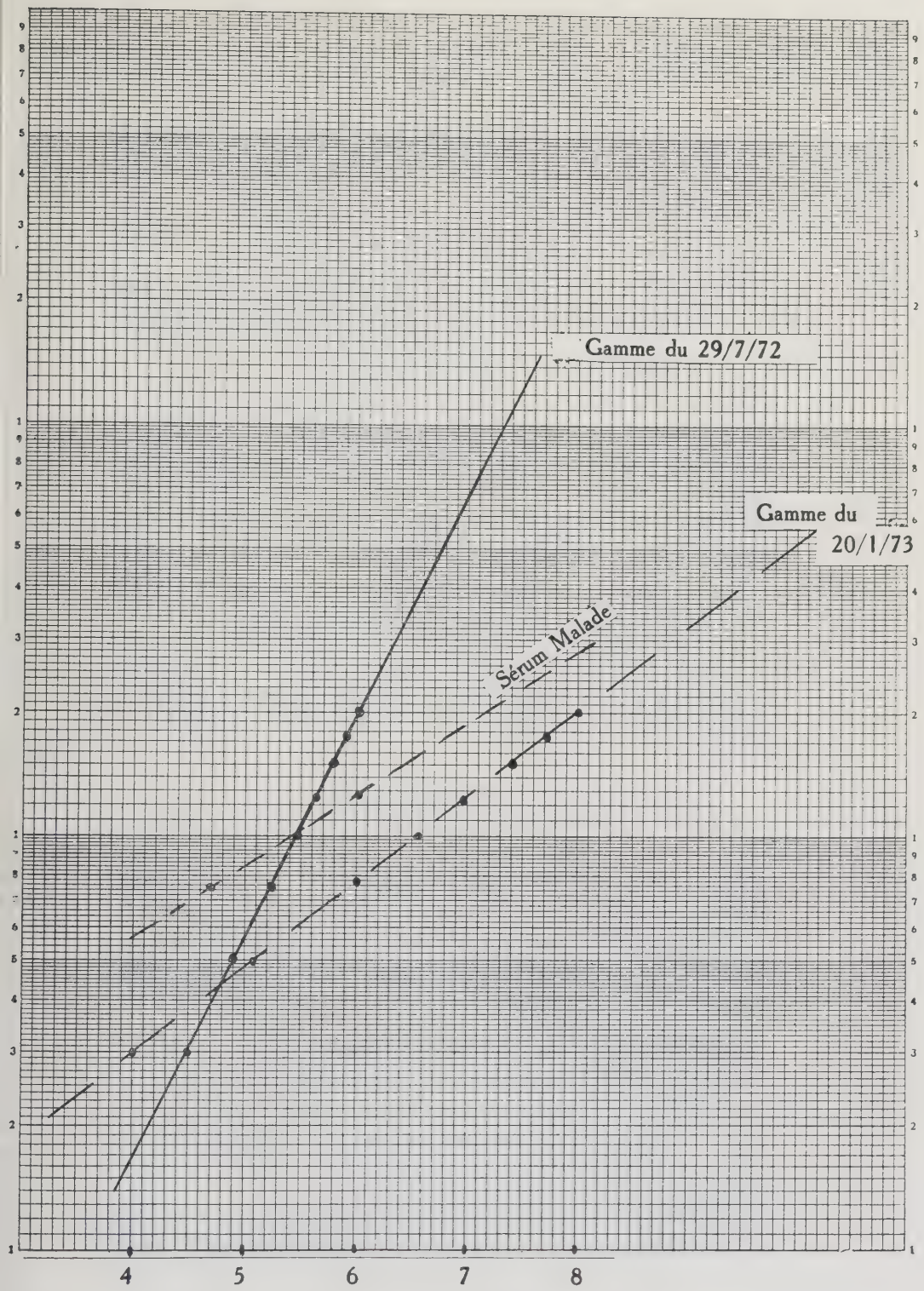
Nous avons également éliminé les femmes enceintes, cause connue de carence (56).

Enfin, il faut porter une attention particulière aux femmes qui prennent un produit contraceptif (pilule) qui ne le signalent pas, ne considérant pas ces produits comme un médicament.

En résumé, la grande partie des témoins est constituée par des sujets jeunes, des deux sexes, qui ont une nourriture équilibrée.

— *Résultat de l'étalonnage*

Le laboratoire du Profeseur BENTEGEAT a obtenu un chiffre



Améliorations de la technique

moyen de 6,7 ng/ml = nanogrammes par millilitre, avec un écart type de 1,4 ng/ml qui est voisin des chiffres considérés habituellement comme normaux (60).

3°) AUTRES TESTS DE CARENCE EN ACIDE FOLIQUE : L'ÉPREUVE DE CHARGE EN HISTIDINE OU TEST AU FIGLU

Ce test, qui n'a pas été effectué dans notre étude, consiste à administrer per os, une dose de charge d'histidine et à mesurer l'élimination urinaire, dans les 12 ou 24 h qui suivent, de l'acide formimino-glutamique non métabolisé. En effet, un déficit en acide folique bloque la dégradation de l'histidine en acide glutamique.

Les techniques de dosage du FIGLU sont nombreuses. La technique spectro-phonométrique est la plus courante (26).

Dans la cirrhose du foie, l'excrétion du FIGLU est excessive et ce signe n'a pas de valeur dans ce cas (28), en raison d'anomalie du métabolisme de l'histidine (61).

4°) DÉVELOPPEMENT DE SEIZE OBSERVATIONS

Nous présentons brièvement, successivement, trois observations d'anémie macrocytaire par carence en acide folique où le dosage après traitement n'a pu être effectué, puis dix observations avec épreuve thérapeutique complète, et enfin trois observations discordantes.

La répartition est de 9 hommes et 7 femmes.

Observation n° 1

Monsieur L...

Ce chômeur de 42 ans, célibataire et éthylique, vit seul. Il pré-

sente à son entrée dans le service, une altération de l'état général avec dénutrition.

Dans les antécédents, on note une tuberculose pulmonaire. Le traitement anti-bacillaire est arrêté depuis deux ans.

L'interrogatoire nous apprend que cet homme, socialement défavorisé, mange peu, et s'adonne à la boisson. L'amaigrissement se chiffre à dix kilos ; le poids est de 52 kg.

Le bilan biologique décèle une anémie macrocytaire (3.940.000 G.R. pour un V.G.M. de 106 µ3). L'acide folique est à 2,7 nanogrammes par millilitre. L'épreuve à la B.S.P. est très peu pertubée (rétention de 7 % à 45 minutes).

En conclusion, ce malade, malnutri, avec une intoxication éthylique certaine, présente une anémie macrocytaire par carence en acide folique.

La cirrhose n'est pas parfaitement prouvée. Il semble s'agir d'une carence par dénutrition (60) et imprégnation alcoolique (40).

Ce malade, n'a pas répondu à la convocation pour le contrôle du taux sérique d'acide folique.

Observation n° 2

Monsieur D...

Cet homme de 62 ans, ouvrier agricole, entre dans le service pour une décompensation oedemato-ascitique. Ce malade, éthylique connu avouant consommer trois litres de vin par jour, est déjà venu dans le service à deux reprises pour le même motif.

Il existe en outre, une importante altération de l'état général.

Le bilan biologique révèle une anémie macrocytaire. (3.390.000 G.R. pour un V.G.M. de 108 µ3). L'épreuve à la B.S.P. est pertubée (rétention à 17 % après 45 minutes). Le taux de prothrombine est à 48 %, les protides sanguins à 62 grammes par litre.

Un taux abaissé d'acide folique à 3,2 ng/ml vient confirmer la carence en acide folique. Un traitement par la FOLDINE est pres-

crit ; le malade sort, le syndrome oedemato-ascitique ayant disparu. Nous ne le retrouverons pas pour le contrôle au 45° jour.

Observation n° 3

Madame M...

Cette malade de 52 ans nous est adressée pour un état général cachectique avec anorexie, amaigrissement et éthylisme. Cette femme vit dans un milieu social défavorisé ; de plus son mari est alcoolique.

L'examen clinique révèle, en outre, une polynévrite des membres inférieurs.

La biologie retrouve une anémie macrocytaire. (3.000.000 G.R. pour un V.G.M. de 111 μ3). L'épreuve à la B.S.P. est très perturbée (rétention à 45 % après 45 minutes). Le taux de prothrombine est à 55 %, les protides sanguins à 58 grammes par litre.

Le taux sérique d'acide folique avant traitement est nettement abaissé : 3,5 ng/ml. Le contrôle au 45e jour n'est pas effectué, la quantité de sang envoyée au laboratoire s'avérant insuffisante.

Observation n° 4

Monsieur L...

Ce malade de 69 ans est hospitalisé dans le service, pour la constitution brutale d'un déficit de l'hémicorps droit. Dans les antécédents de ce mutilé de guerre, on relève des épisodes de tachycardie paroxystique de Bouveret.

L'examen à l'entrée, nous met en présence d'un homme dans un état médiocre, qui présente une erythrose faciale. Le foie est modérément augmenté de volume, on ne palpe pas de rate. Enfin, il n'y a pas d'oédèmes, ni d'ascite.

Alors que l'évolution du syndrome neurologique est favorable et rapide, les signes hématologiques retiennent notre attention : il existe

une anémie macrocytaire (3.300.000 G.R. pour un V.G.M. de 118 µ3). L'épreuve à la B.S.P. est modérément pertubée (rétention à 12 % après 45 minutes).

Sur le vu de cette anémie macrocytaire, nous envisageons un diagnostic de sclérose hépatique bien que l'intoxication ne nous soit pas signalée ni par le médecin traitant, ni avouée par le malade.

Le bilan est complété par une ponction-biopsie du foie réalisée par le Professeur VIDEAU. Le Professeur VITAL conclut à une stéatose hépatique avec début de cirrhose.

Le myélogramme (laboratoire Veaux et Mouton) rapporte une moelle dont la lignée erythroplastique est normale, sans macrocytose, ni mégaloblastose. La lignée granulocytaire est en pleine réaction.

Le taux sérique d'acide folique est à 2,8 ng/ml.

En résumé, la présence d'une anémie macrocytaire a permis de découvrir une cirrhose éthylique débutante chez un homme hospitalisé pour tout autre chose.

L'évolution hématologique fut favorable. Après 45 jours de traitement, on obtenait les chiffres suivant :

G.R. 3.900.000
V.G.M. 100 µ3
acide folique : 7,1 ng/ml.

OBSERVATION N° 5

Monsieur D...

Ce père de famille de 48 ans, éthylique notoire, nous est adressé par la clinique médicale et des maladies infectieuses du Professeur AUBERTIN à Bordeaux, dans un tableau de déchéance psychoorganique.

Dans ses antécédents, on relève plusieurs hospitalisations dans le service bordelais, où les différentes explorations cliniques, biologiques et radiologiques n'ont fait que confirmer l'insuffisance hépatique, sans jamais déceler d'autre pathologie.

A l'entrée, l'examen clinique retrouve une altération importante de l'état général, avec un discret syndrome hémorragique. Enfin, il présente une polynévrite éthylique et une désorientation temporospatiale.

Le bilan biologique montre une anémie macrocytaire à 2.700.000 G.R. pour un V.G.M. à 107 µ3. Le taux sérique d'acide folique est de 3,5 ng/ml.

Tandis que l'évolution est favorable sur le plan du psychisme, le contrôle hématologique montre une nette amélioration de l'anémie : 3.400.000 G.R. pour un V.G.M. à 101 µ3. A sa sortie, le malade pèse toujours 38 kilos ; le taux d'acide folique après traitement est de 9,23 ng/ml.

Observation n° 6

Madame A...

Cette femme de 68 ans, grande éthylique, est hospitalisée pour une décompensation oedemato-ascitique.

L'altération de l'état général est manifeste ; après la régression de l'ascite, on pourra palper un foie au bord dur, très augmenté de volume. Ce tableau se complète par une amyotrophie très marquée et une désorientation temporospatiale.

L'évolution du syndrome oedemato-ascitique sera lentement favorable, tandis que s'installera une encéphalopathie éthylique.

Le bilan note une anémie macrocytaire à 3.000.000 G.R. pour un V.G.M. à 103 µ3. L'épreuve à la B.S.P. est massivement perturbée : rétention à 85 % après 45 minutes.

Le taux d'acide folique est 6,26 ng/ml.

Nous n'avions pas le résultat de ce taux sensiblement normal, lorsque le traitement par la FOLDINE a été entrepris. Le contrôle au 45e jour montre une amélioration de l'anémie : 3.550.000 G.R. pour un V.G.M. à 94 µ3. Quant à l'acide folique il est de 13,9 ng/ml.

L'évolution clinique fut capricieuse. La malade dut rester six mois dans le service. A sa sortie, l'amélioration sur le plan psychique était nette.

Observation n° 7

Monsieur F...

Ce retraité célibataire de 65 ans, entre dans le service, pour une décompensation oedémato-ascitique d'une cirrhose éthylique.

Dans ses antécédents, on note une coxarthrose bilatérale. L'intoxication est avouée.

Le bilan hématologique révèle une anémie macrocytaire nette (3.100.000 G.R. pour un V.G.M. à 119 µ3). L'épreuve à la B.S.P. est nettement pertubée (rétention 52 % après 45 minutes).

L'acide folique avant traitement est à 2,8 ng par millilitre.

Parallèlement au repos et au régime désodé qui améliore le syndrome ascitique, la FOLDINE est prescrite durant 45 jours. La numération de contrôle donne 3.900.000 G.R. pour un V.G.M. de 100 µ 3. L'acide folique est à 10,3 ng par millilitre.

Observation n° 8

Madame M...

Cette mère de famille nombreuse, « éthylique de toujours », est âgée de 48 ans. Son hospitalisation est motivée par une décompensation ictéro-oedémato-ascitique d'une cirrhose éthylique.

A l'examen, on est frappé par une amytrophie prédominant aux membres inférieurs et par une coloratoin bronzée de la peau qui s'ajoute à l'ictère.

Lorsque le syndrome ascitique aura regressé, on palpera un foie augmenté de volume (flêche hépatique 16 cm). Le bilan biologique montre alors une anémie macrocytaire : 2.800.000 G.R. pour un

V.G.M. de 121 μ3. Le taux de prothrombine spontané est de 50 %, le fer sérique est de 88γ

Vu l'ictère, l'épreuve à la B.S.P. n'est pas pratiquée. Le taux sérique, d'acide folique est de 2,38 ng par millilitre. Au 45e jour du traitement, l'amélioration hématologique est nette (3.610.000 G.R. pour un V.G.M. à 105 μ3), l'acide folique est remontée à 14,6 ng par millilitre. Cliniquement, le tableau du début a entièrement regressé.

Observation n° 9

Monsieur R...

Il s'agit d'un malade de 68 ans, qui vit à l'Hospice d'une ville voisine.

Cet homme qui a fait dans le service deux séjours pour le bilan de son intoxication éthylique, revient maintenant pour des troubles cardio-pulmonaires.

L'examen retrouve les signes de défaillance cardiaque et en particulier une fibrillation auriculaire.

Enfin, une surinfection bronchique est évidente.

La biologie révèle une discrète anémie macrocytaire (4.000.000 G.R. pour un V.G.M. à 100 μ3). L'acide folique est très diminué : 2,93 ng par millilitre.

L'épreuve à la B.S.P. était significative : rétention à 36 % après 45 minutes.

En plus du traitement à visée cardio-pulmonaire, le sevrage et la prescription de FOLDINE améliore la carence en acide folique (5,4 ng par millilitre) et l'anémie disparaît (4.820.000 G.R. pour un V.G.M. 88 μ3).

Observation n° 10

Madame P...

Cette brave femme de 73 ans, qui vit seule, est hospitalisée par

son médecin, pour éthylisme important avec détérioration de l'état général et de l'état psychique.

Cette ancienne coloniale admet en partie son intempérance ; elle concède « deux ou trois whisky par jour ».

Au point de vue clinique, elle présente un syndrome de Korsakoff auquel s'ajoutent une hépatomegalie et un discret syndrome hémorragique.

L'épreuve à la B.S.P. est perturbée ; rétention de 51 % après 45 minutes. Il existe une anémie macrocytaire : 3.520.000 G.R. pour un V.G.M. de 117 µ3.

L'acide folique sérique est modérément abaissé : 4,86 ng par millilitre.

L'anomalie hématologique répondra bien au traitement : au 45e jour on note 4.140.000 G.R. pour un V.G.M. de 105 µ3. L'acide folique est remontée à 9,12 ng par millilitre.

Enfin, la malade ne pouvant plus vivre seule, en raison de son état clinique, est transéatée dans un hospice.

Observation n° 11

Madame S...

Cette célibataire de 43 ans nous est adressée pour « un état général misérable » chez une éthylique notoire.

A son entrée, les troubles de la conscience empêchent tout interrogatoire. Le tableau s'aggrave dans les 24 h avec apparition de crises toniques de décérébration.

La malade est alors transéatée dans le service neurologique du Professeur Julien (Hôpital Saint-André — Bordeaux).

A ce moment là, il est noté une déviation de la tête et des yeux vers la gauche, avec une petite mydriase gauche. L'état de décérébration est confirmé.

La possibilité d'une cause curable chirurgicalement est envisagée,

sur le fait que cette symptomatologie s'est installée rapidement et connaissant l'éthylisme de la malade.

Ainsi dans le service de neuro-chirurgie du Professeur POUYANNE (Centre Abadie — Bordeaux), une artériographie carotidienne gauche objective un hématome sous-dural gauche, qui est évacué dans la journée.

La malade raconte le lendemain un traumatisme cranien qui serait survenu quatre mois auparavant.

Puis secondairement, la patiente va développer une hydrocéphalie à pression normale, nécessitant un retour en neuro-chirurgie, pour la pose d'une valve sur déviation ventriculo-péritonéale.

Cette malade qui se porte bien actuellement, présentait à l'entrée une anémie macrocytaire par carence en acide folique :

— globules rouges 3.600.000

— volume globulaire moyen 114 µ3

— acide folique 3,1 ng par millilitre.

Au bout de 45 jours de traitement par la FOLDINE, la numération s'est améliorée : 4.160.000 G.R. pour un V.G.M. de 90 µ3.

En raison des évènements, le contrôle du taux d'acide folique n'est effectué que quatre mois plus tard, la malade étant depuis sous GARDENAL. Ce taux est de 5,5 ng par millilitre, c'est-à-dire dans les limites de notre normale.

En conclusion, parallèlement aux problèmes neurologiques majeurs qui se sont posés, l'anémie macrocytaire a regressé, et quatre mois plus tard, sous barbituriques le taux d'acide folique se maintient dans les limites de la normale.

OBSERVATION N° 12

Mademoiselle B...

Cette demoiselle de 86 ans, vivant en hospice, est une éthylique de longue date. Elle pose le problème d'un anémie importante,

discrètement macrocytaire : 2.850.000 G.R. pour un V.G.M. de 102 µ3.

L'examen clinique, en dehors d'une pigmentation cutanée brunâtre et d'un syndrome hémorragique mineur, ne retrouve rien :

Il n'y a pas d'hépato-splénomégalie, les aires ganglionnaires sont libres.

Le bilan radiologique, en particulier le transit-gastro-duodénal et le lavement baryté, est négatif. Une exploration endoscopique de l'estomac est envisagée mais rejetée du fait de l'opposition de la malade qui refuse de nouveaux examens.

L'épreuve à la B.S.P. très pertubée confirme la cirrhose (80 % de rétention après 45 minutes).

Le taux d'acide folique avant traitement, est nettement abaissé : 2,57 ng/ml. Au 45e jour, le taux d'acide folique est remonté au taux de la normale (8,6 ng/ml), l'anomalie hématologique s'est légèrement corrigée (3.280.000 G.R. pour un V.G.M. de 100 µ3).

Par la suite, l'anémie devait s'aggraver et nécessiter des transfusions.

Observation n° 13

Madame B...

Cette femme de 53 ans, mariée, mère de six enfants, nous est adressée pour une décompensation ictéro-oedemateuse d'une cirrhose éthylique.

A l'examen, on notait une hépatomégalie, le bord inférieur du foie était dur et tranchant.

Dans ses antécédents, il faut souligner deux enfants perdus en bas-âge, et une hystérectomie pour fibrome.

La biologie à l'entrée décèle une anémie macrocytaire à 3.100.000 G.R. pour un V.G.M. à 100 µ3.

L'épreuve à la B.S.P. n'est pas effectuée en raison de l'ictère. Le taux d'acide folique est à 3,55 ng/ml.

L'évolution clinique est favorable, le syndrome ictéro-oedemateux disparaît. Au 45e jour, l'anémie s'améliore (3.300.000 G.R.), la macrocytose diminue (96 µ3). Le taux sérique d'acide folique est nettement remonté : 16,2 ng/ml.

Observation n° 14

Monsieur B...

Il s'agit d'un célibataire de 44 ans, marinier de son état, qui vit avec sa mère. Il nous est adressé pour un ictère évoluant depuis plus d'un mois.

Le tableau clinique se complète par une altération de l'état général et un syndrome hémorragique, se traduisant par un purpura sur le dos et les membres inférieurs. De plus, on note une hépatomégalie, descendant jusque dans la fosse iliaque droite.

La biologie révèle une anémie macrocytaire (2.990.000 G.R. pour un V.G.M. de 110 µ3). Le taux de prothrombine spontané est de 21 %. La biliribine totale est à 248 mg/l et se divise en 152 mg de directe et 96 mg d'indirecte. Les tests d'hémolyse sont négatifs.

Dès que le bilan de l'hémostase le permet, une laparoscopie et une ponction-biopsie du foie sont effectuées par le Docteur Auche (Hôpital Saint-André à Bordeaux). Cet examen conclut à une cirrhose hypertrophique éthylique, avec à l'anatomie pathologique, une cirrhose annulaire micronodulaire, sans stéatose.

Le dosage sérique d'acide folique du début, nous revient alors élevé, à 11 ng/ml.

Ne connaissant pas ce résultat, le traitement est entrepris : au 45e jour de FOLDINE, l'anémie s'est aggravée, (2.500.00) la macrocytose a cependant diminué (104 µ3).

L'acide folique est alors à 12,8 ng/ml.

L'évolution clinique est favorable, l'ictère disparaît. Le malade sort, nous n'avons jamais eu de nouvelles.

Observation n° 15

Monsieur R...

Cet ouvrier agricole de 65 ans est hospitalisé pour « une intoxication par les produits de la vigne ».

Dans les antécédents on relève un ulcère gastrique de la petite courbure. L'éthylisme n'est pas avoué par le malade, mais il est souligné par le médecin traitant.

A l'examen, le syndrome oedemato-ascitique est net.

La biologie décèle une anémie macrocytaire (3.230.000 G.R. pour un V.G.M. à 106 µ3). L'épreuve à la B.S.P. est massivement pertubée : rétention à 66 % après 45 minutes. Il n'y a pas de carence en acide folique, celui-ci étant à 10 mg/ml.

Le transit-gastro-duodénal montant une image suspecte sur la petite courbure, une fibroscopie est pratiquée par le Docteur Auche. Il est conclu à une gastrite hémorragique et deux prélèvements sur la zone suspecte seront négatifs à l'anatomie pathologique.

L'évolution clinique fut d'abord favorable parallèlement à l'amélioration des signes hématologiques : au 45e jour on notait 3.380.000 G.R. pour un V.G.M. à 99 µ3. L'acide folique était alors à 12,3 ng/ml. Le malade devait décéder un mois plus tard, d'une hémoragie digestive foudroyante.

Observation n° 16

Monsieur C...

Ce charpentier de 55 ans, éthylique notoire et fumeur, pose le problème d'une dysphagie avec altération de l'état général.

Le diagnostic sera facilement objectivé, tant par la radiologie que par l'endoscopie : cancer du tiers supéreiur de l'oesophage.

Dans le bilan biologique, il existe une anémie macrocytaire avec petite carence folique.

G.R. 4.200.000
V.G.M. 100 µ3
Acide folique : 4,6 ng/ml

L'épreuve à la B.S.P. est pertubée : rétention à 34 % après 45 minutes.

Le malade est transféré dans un service du Centre hospitalier régional bordelais pour radiothérapie puis rentre chez lui. Il n'a reçu la FOLDINE que pendant 8 jours et lorsque nous le retrouvons 4 mois plus tard, l'anémie s'est nettement aggravée (3.240.000 G.R.), la macrocytose s'est maintenue (102 µ3), la carence en acide folique est importante : 2,3 ng/ml.

Le malade décède rapidement.

5°) COMMENTAIRE DE CETTE ÉTUDE

a) *Commentaire des chiffres :*

1° *L'anémie :*

Il faut noter que ces anémies sont le plus souvent modérées, aux alentours de 3.000.000. Cependant, dans quatre cas, nous descendons en dessous de ces 3.000.000, la numération globulaire la plus basse étant à 2.700.000 G.R.

2° *La macrocytose :*

Dans notre étude, l'augmentation du volume globulaire moyen est toujours modérée. Le volume évolue entre 100 et 121 µ3. Nous pensons ainsi confirmer que nous sommes bien en présence d'une macrocytose qui selon certains (4) précède de plusieurs années l'apparition d'une mégalocytose. Pour notre part, nous n'avons jamais trouvé de mégalocytose dans une cirrhose.

3° *La carence en acide folique :*

Sur 16 observations, 13 malades présentent un déficit en acide folique. Cette carence est, dans ces cas là, indiscutable et parfois

TABLEAU RÉCAPITULATIF

Observations	EPREUVE à la B S.P. (rétention à 45')	TAUX Prothrombine	Protidémie (g/l)	AVANT TRAITEMENT			APRÉS TRAITEMENT		
				N.G.	V.G.M. (μ3)	A.F.	N.G.	V.G.M.	A.F.
1	10 %	74 %	60 g/l	3.940.000	106 μ3	2,7 ng/ml	non revu		
2	17 %	48 %	62	3.390.000	108	3,2	non revu		
3	45 %	55 %	58	3.000.000	111	3,5	non revu		
4	12 %	90 %		3.300.000	118	2,8	3.900.000	100	7,1
5	15 %	10 %	56	2.700.000	107	3,56	3.400.000	101	9,23
6	85 %	48 %	55	3.000.000	103	6,26	3.550.000	94	13,9
7	52 %	51 %	58	3.100.000	119	2,8	3.900.000	100	10,3
8	ictère	50 %	61	2.800.000	121	2,38	3.610.000	105	14,6
9	36 %	55 %	56	4.000.000	100	2,93	4.820.000	88	5,4
10	51 %	95 %	58	3.520.000	117	4,86	4.140.000	105	9,12
11	5 %	58 %	58	3.600.000	114	3,1	4.160.000	90	5,5
12	80 %		78	2.850.000	102	2,57	3.280.000	100	8,6
13	ictère	45 %	82	3.100.000	100	3,55	3.300.000	96	16,2
14	ictère	21 %		2.990.000	110	11	2.500.000	104	12,8
15	66 %	63 %	60	3.230.000	106	10	3.380.000	99	12,3
16	34 %	71 %	72	4.200.000	100	4,6	3.240.000	102	2,3

1. N.G. = numération globulaire.
2. V.G.M. = volume globulaire moyen.
3. A.F. = acide folique : taux sérique en nanogramme par millilitre.

importante, puisqu'elle atteint pour le taux le plus bas 2,38 ng/ml. La carence la moins importante est de 4,86 ng/ml.

Il est nécessaire de rappeler que le taux moyen d'acide folique qui a été calculé chez les sujets témoins, est de 6,7 ng/ml avec un écart type de 1,4 (Docteur NOEL et COLIN).

b) *Commentaire des observations discordantes :*

1° *L'observation n° 14 :*

Monsieur B... présente une cirrhose hypertrophique éthylique vérifiée par P.B.F. et une anémie macrocytaire (2.990.000 G.R. pour un V.G.M. de 110 µ3).

Or, le taux sérique d'acide folique est alors à 11 nanogrammes par millilitre. Apparemment, il n'y a pas de carence en folate, et dans ce cas bien particulier, il eut été intéressant d'avoir le taux sanguin de vitamine B12. En effet, une avitaminose B12 s'accompagne le plus souvent d'une élévation du taux des folates sériques (42).

Le contrôle sanguin au 45e jour de traitement montre une aggravation de l'anémie (2.500.000) mais une diminution de la macrocytose (104 µ3). Le taux d'acide folique est toujours élevé (12,8 ng/ml).

Il ne semble donc pas exister de carence en acide folique. Dans ce cas, la régression de la macrocytose paraît pouvoir être attribuée essentiellement au sevrage, l'aggravation de l'anémie à la persistance d'un saignement digestif.

2° *L'observation n° 15 :*

Le problème est ici sensiblement le même. Ce malade qui n'avouera jamais son éthylisme, a une épreuve à la B.S.P. très pertubée : rétention à 100 % après 15 minutes, à 66 % après 45 minutes. L'anémie macrocytaire est nette : 3.230.000 G.R. pour un V.G.M. de 106 µ3. Mais le taux sérique d'acide folique est élevé (10 ng/ml).

A la fin de l'épreuve thérapeutique l'anémie s'est très légèrement améliorée (3.380.000), la macrocytose a regressé (99 µ3).

Nous pensons appliquer à cette observation les mêmes remarques qu'à la précédente (sauf pour l'anémie).

3° *L'observation n° 16 :*

La troisième observation discordante relate le cas d'un homme relativement jeune, grand éthylique, qui présentait en plus d'une cirrhose, un cancer du tiers supérieur de l'oesophage.

A son entrée, la biologie révélait une anémie macrocytaire (4.200.000 G.R. pour un V.G.M. de 100 µ3) avec une carence discrète en acide folique (4,6 ng/ml).

Ce malade étant alors transéaté dans un hôpital du C.H.R. de Bordeaux pour radiothérapie, le traitement par la FOLDINE n'est poursuivi que 8 jours et lorsque nous le revoyons 4 mois plus tard, en phase terminale, le déficit en folate s'est aggravé (2,3 ng/ml) l'anémie également (3.240.000) la macrocytose est restée stationnaire (102 µ3).

Mais nous verrons par ailleurs qu'une carence en folate peut se rencontrer dans les cancers (42-61). Notons toutefois, bien qu'il soit difficile de conclure, que le sevrage n'a pas amené de régression de la macrocytose (c'est le seul cas dans nos observations). A notre sens, il est logique d'en imputer la cause au cancer.

c) *Commentaire de l'épreuve thérapeutique :*

Dans 10 cas, l'anémie et la macrocytose répondent favorablement au sevrage et à l'administration per-os d'acide folique, la réponse la plus spectaculaire est obtenue dans l'observation n° 7, l'anémie s'améliorant de 3.100.000 à 3.950.000 G.R. tandis que le volume globulaire moyen diminue de 119 à 100 µ3.

Bel et Alary (4) signalent cette action favorable de l'acide folique dans les anémie mégaloblastiques curables des hémochromatoses, mais l'opposent aux anémies macrocytaires des cirrhoses éthyliques qui malgré un déficit prouvé en acide folique restent, selon Paliard (51), insensibles à l'action du facteur antipernicieux.

Notre étude semble bien montrer le contraire.

Enfin, l'étude des taux sérique d'acide folique après traitement, montre des chiffres élevés (dans un cas nous atteignons 16,2 ng/ml et dans 5 cas, ils sont supérieurs à 9 ng/ml). Il semble donc que la FOLDINE administrée per-os soit bien absorbée, malgré la classique difficulté de stockage du facteur antianémique dûe à la cirrhose éthylique et à ses complications gastro-intestinales (4).

Pour HALSTED le sevrage permettrait une meilleure absorption, puisqu'il écrivait en 1967, que l'alcoolisme chronique provoque par lui-même le blocage sélectif de l'absorption d'acide folique (21).

6°) CONCLUSION

Cette étude, comme celà est bien connu, nous a permis de contrôler que l'anémie macrocytaire des cirrhotiques éthyliques est bien dûe à une carence en acide folique.

Par ailleurs, du fait que nous n'avons pas utilisé la méthode dite « En double aveugle », on ne peut conclure, ayant utilisé en association de façon constante, deux mesures thérapeutiques, à savoir d'une part le sevrage, d'autre part l'administration de FOLDINE, si la conjugaison de ces deux mesures étaient bien nécessaires.

Toutefois, ZITTOUN (61) considère que le sevrage est absolument indispensable, mais ne donnerait pas de résultat constant. De même, une nourriture équilibrée en fruits, légumes et viandes est nécessaire (40).

Il semble donc, sur le vu de nos résultats qui en cas de carence en acide folique initiale sont très constants (9 cas sur 10) que le fait d'avoir asociées deux mesures thérapeutiques, ait été tout à fait heureux. Le rôle de la FOLDINE paraît donc favorable.

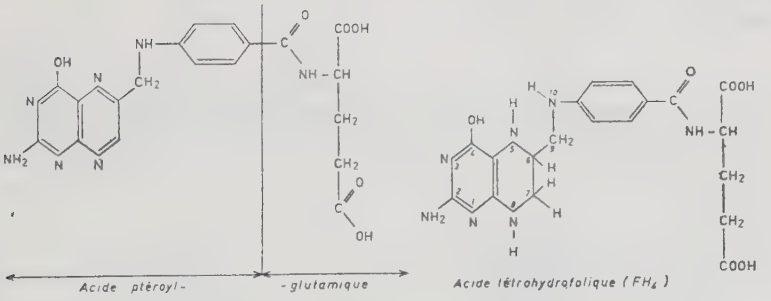
CONSIDERATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

a) CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LE MÉTABOLISME DE L'ACIDE FOLIQUE

1° Cette vitamine hydrosoluble fut isolée en 1938 (42) à partir de la feuille d'épinard (60).

En 1945 PFIFFNER et HUTCHINS donnent la structure chimique, définie par l'association d'un double cycle (pigment ptérinique) d'un cycle simple (acide para-aminobenzoïque) et d'une chaîne latérale (acide glutamique).

C'est l'acide PTEROYL - GLUTAMIQUE



2° L'acide folique est apportée dans l'alimentation par les crudités (légumes verts), la viande, le foie, les abats, les œufs et la

bière. Il est présent sous forme de polyglutamates, qui sont les formes actives très labiles et détruites par la conservation et le chauffage.

La flore microbienne intestinale semble être en mesure de synthétiser l'acide folique complétant ainsi l'apport alimentaire (41).

3° L'absorption qui a lieu surtout dans les premières anses jejunales nécessite une conjugase et fait intervenir la vitamine C. (58). Dans l'organisme, l'acide folique est stocké dans les tissus et surtout dans le foie (39) qui constitue le réservoir essentiel.

4° Ces réserves assurent les besoins de quatre mois (7). Les besoins quotidiens sont de l'ordre de 50 microgrammes.

5° Le rôle métabolique : l'acide folique intervient sous formes de dérivés actifs qui sont :

— Tétrahydrofolate.
— N.5 formyl tétrahydrofolate (acide folinique)
— N.5.10 Méthylène F.H.4.
— N.5 Méthyl F.H.4.

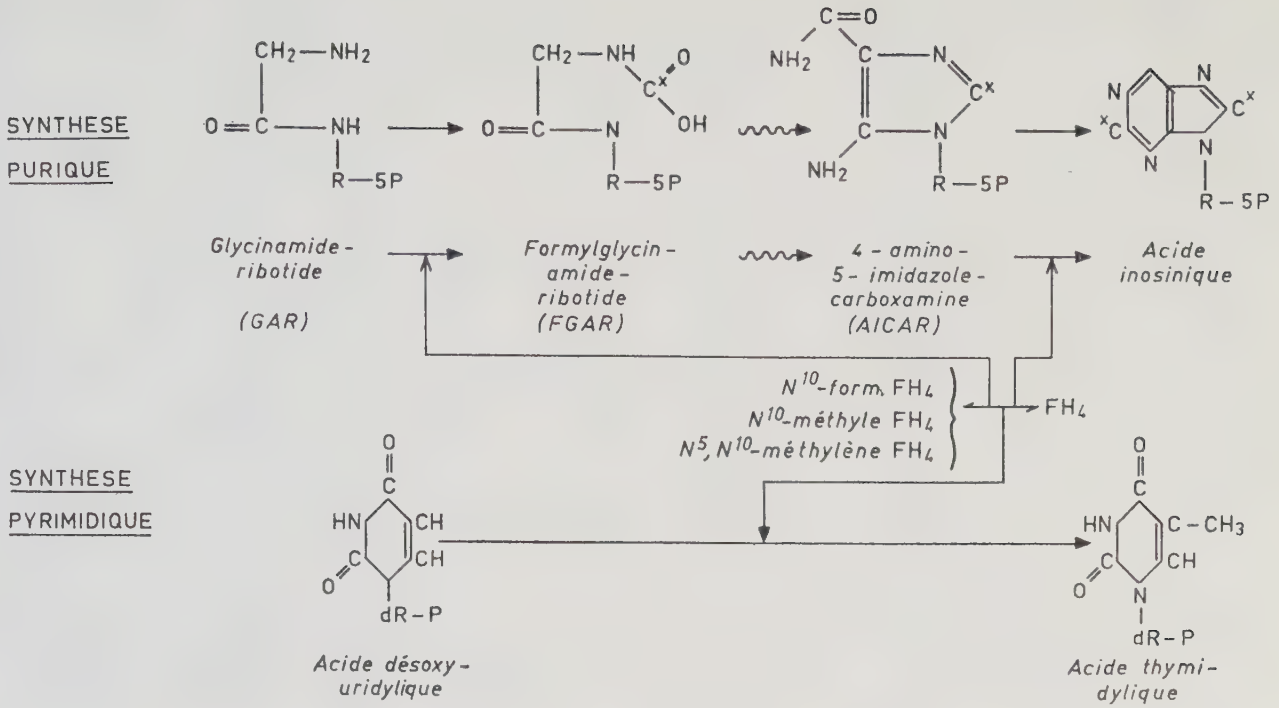
Ces dérivés interviennent :

1) dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, tronc commun à l'A.D.N. et A.R.N., et dans la synthèse de la thymine élément électif de l'A.D.N.

2) comme transporteurs de radicaux monocarbonés (Méthyl, formimino méthényl) permettant la transformation de la sérine en glycine et la synthèse de l'homo-cysteine, et enfin la dégradation de l'histidine.

a) *Schéma d'après Wolf*

Intervention de l'acide tétrahydrofolique comme transporteur de CH 3 et de formyle dans la biosynthèse du noyau purine et de la thymine (X C : atome de carbonne introduit dans la molécule).

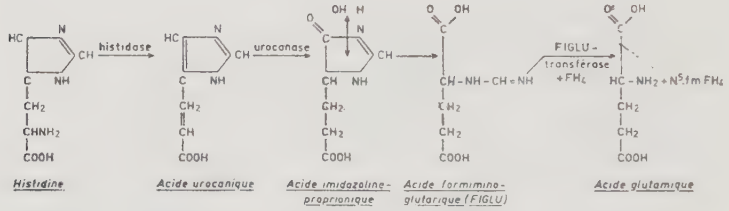

SYNTHESE
PURIQUE
Glycinamide-ribotide (GAR)
Formylglycin-amide-ribotide (FGAR)
4-amino-5-imidazole-carboxamine (AICAR)
Acide inosinique
N^{10}-form. FH_4
N^{10}-méthyle FH_4
N^5, N^{10}-méthylène FH_4
FH_4
SYNTHESE
PYRIMIDIQUE
Acide désoxy-uridylique
Acide thymi-dylique

En résumé, en l'absence de ces vitamines la synthèse d'A.D.N. est diminuée : les noyaux des érythroblastes restent anormalement grands par un défaut de mitose. Le cytoplasme subit en revanche, une maturation normale contrastant avec l'anomalie nucléaire. C'est un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique. Les cellules sont riches en A.R.N., le cytoplasme est basophile, la charge en hémoglobile est normale.

Ainsi, les hématies produites sont anormalement grandes mais normalement concentrées en hémoglobine : ce sera donc une *anémie macrocytaire normochrome*. On ne parle plus d'hyperchromie.

b) *Deuxième schéma d'après Wolf*

Etapes de la dégradation de l'histidine (fm = formimino).



Nous avons vu que la dégradation de l'histidine était utilisée en clinique comme test précoce de carence (8).

En effet, l'acide folique est nécessaire à la transformation de de l'histidine en acide glutamique. En son absence, la dégradation est bloquée à l'avant-dernier stade : l'acide formimino-glutamique (FIGLU) qui passe alors dans les urines (8).

Dans le test, on pratique une épreuve de charge de 15 grammes d'histidine et en cas de carence, on trouve plus de 20 mg par 24 heures de figlu dans les urines.

Ce test a des limites : il peut être négatif alors que la carence en acide folique est réelle (61) : Il peut être faussement positif dans deux conditions :

1° un déficit en figlu transférase congénital ou acquis (1).

2° une carence en B12 celle-ci étant nécessaire à la reconstitution de l'acide tétrahydrofolique à partir d'un de ces dérivés, le N.5 méthyl T.H.F.

b) LES ÉTIOLOGIES DES ANÉMIES PAR CARENCE EN ACIDE FOLIQUE

On trouve dans la littérature, une liste fort longue de causes possibles de carence en acide folique. Nous les résumerons en trois chapitres :

1° Les carences d'apport et les syndromes de malabsorption.

2° L'augmentation des besoins de l'organisme.

3° Les carences d'utilisation d'origine médicamenteuse, et d'origine non médicamenteuse.

1° *Les carences d'apport et les syndromes de malabsorption :*

a) Chez le sujet normal, les besoins journaliers sont de 50 microgrammes (9).

En Europe, les carences d'apport isolées sont rares. Cependant, ces déficits peuvent se rencontrer chez les vieillards économiquement faibles. (53) ; on peut observer également des déficits dans certaines régions de Grande-Bretagne, du fait des habitudes alimentaires (20) en particulier ébullition prolongée (28).

Enfin, HAMPERS et STREIFF décrivent des carences en acide folique chez les insuffisants rénaux soumis à des dialyses répétées (22). Le mécanisme invoqué tient à la fois de la pauvreté de l'apport alimentaire, et de l'épuration extra-rénale qui soustrait la vitamine.

b) Les déficits en folates peuvent se rencontrer dans les maladies du grêle, du fait d'une malabsorption (42). Mais, sauf dans la Sprue tropicale, les carences vitaminiques sont des conséquences et non des causes de malabsorption (47).

2° *L'augmentation des besoins de l'organisme :*

Les facteurs d'augmentation des besoins sont nombreux et variés.

a) La grossesse est souvent compliquée d'anémie mégaloblastique par carence en acide folique. Sa fréquence est de l'ordre de 5 % (17). Elle survient en général, dans le troisième trimestre.

Plusieurs mécanismes sont invoqués pour expliquer cette carence :

— tout d'abord, les besoins accrus en folates. En effet, si chez la femme non enceinte, 50 microgrammes par 24 heures sont indispensables, chez la femme enceinte, les besoins en acide folique seraient de l'ordre de 200 microgrammes par 24 heures (13).

Les auteurs (13 et 17) font intervenir d'autres mécanismes, tels une carence d'apport, rare en France, ou une diminution de l'absorption digestive des folates au cours de la grossesse.

D'autre part, les anémies mégaloblastiques par déficit en acide ptéroyl-glucamique se rencontrent chez les prématurés (49).

Une thérapeutique préventive est ici envisagée par certains.

b) Les anémies hémolytiques entraînent une augmentation des besoins par une stimulation de l'activité érythropoietique (9).

CHANARIN utilise dans ces cas l'épreuve de clearance plasmatique de l'acide folique pour dépister la carence.

c) Enfin, les autres causes de consommation accrue sont les leucémies (37) et les syndromes myéloprolifératifs (59). Il faut distinguer ces mégaloblastoses de celles qui caractérisent les érythrémies malignes et les érythro-leucoses qui sont souvent réfractaires à un traitement par le facteur anti-pernicieux, qui est même contre-indiqué (61).

On peut constater, une mégaloblastose dans les anémies sidéroblastiques (45). Un traitement par fortes doses d'acide folique peut amener des rémissions.

Pour terminer, citons également les cancers comme causes d'anémie mégaloblastique (42).

d) ZITTOUN émet des réserves sur l'intérêt réel des déficits en

folate qui sont purement biologiques et qui sont courants en milieu hospitalier (20) et reproduits facilement par des régimes carencés (26).

3° *Les carences d'utilisation :*

a) *d'origine médicamenteuse :*

Plusieurs catégories de médicaments peuvent être responsables de carence en acide folique avec constitution d'anémie mégaloblastique.

1° *Les anticonvulsivants :*

Ce sont essentiellement les hydantoines et les barbituriques (23). L'anémie peut apparaître après un traitement prolongé (44) : La régression du trouble hématologique est obtenue par l'arrêt de la drogue ou par la prescription d'acide folique à doses pharmacologiques (44).

Le mécanisme de cette carence est mal connu et l'action thérapeutique de l'acide folique sur le syndrome comitial est discuté (24).

2° *Les antimétaboliques :*

Ils sont une cause connue de carence en acide folique. En particulier, le « Méthotrexate » (améthoptérine) intervient en bloquant la réduction de l'acide dihydrofolique (61).

L'apparition de mégaloblastoses est également possible avec les autres drogues anti-cancéreuses (61).

3° *Autres médicaments :*

Sont incriminés également dans la génèse de mégaloblatoses la pyriméthamine « Malocid », la nitrofurantoïne (47), les traitements antibacillaires notamment l'isoniazide. (38).

LIEBERMAN signale aussi dans deux observations de cirrhose alcoolique une anémie mégaloblastique induite par le triamtérène (43).

b) *d'origine non médicamenteuse :*

Cette étiologie, considérée de loin comme la plus importante, est la cirrhose du foie.

Le mécanisme du déficit en folate est complexe.

Pour CHERRICK (12) il s'agit d'un stockage défecteux de l'acide folique par le foie ; la cellule hépatique serait incapable de convertir l'acide folique en forme tétrahydriques (40).

On insiste également beaucoup sur la malnutrition chez de tels malades, réalisant alors une carence d'apport (7-27-48).

De plus HERBERT signale (27) le rôle toxique direct de l'alcool. Ce dernier entraînerait directement un trouble de l'absorption de l'acide folique. Selon LEVY (40) l'alcool serait un inhibiteur de la déhydrofolique réductase.

Enfin, dans les hémochromatoses secondaires, la carence en acide folique est dûe semble-t-il à la cirrhose éthylique (4).

Mais BEL pose la question de savoir si cette carence n'est pas responsable de la thésaurismose en fer (4).

Cependant, LE PRISE et GARRE (41) démontrent dans une observation qu'il n'y a pas de filiation entre hémochromatose primitive et carence en acide folique.

c) QUELQUES REMARQUES APPLIQUÉES A NOS MALADES

1° Nous n'avons pas retrouvé, dans les antécédents de nos malades cirrhotiques, traces de traitements médicamenteux pouvant induire une anémie macrocytaire.

2° L'évolution hématologique notamment la macrocytose (sauf dans un cas) a toujours été favorable.

3° Il n'en va pas de même pour l'évolution prolongée. Il semble en effet, que l'anémie macrocytaire se reforme quelques mois plus tard, avec la reprise de l'intoxication alcoolique. Faut-il préconiser alors un traitement d'entretien par la FOLDINE ?

ZITTOUN (61) est persuadé de son inefficacité si l'intoxication se poursuit.

4° La thérapeutique par la FOLDINE ne semble pas dans notre étude aggraver les troubles neurologiques.

Enfin d'après CASTAIGNE (8) les carences en acide folique n'ont aucune traduction clinique spécifique en neurologie.

CONCLUSION

A l'issue de ce travail, nous sommes en mesure de tirer les conclusions suivantes :

1° L'anémie macrocytaire est très fréquente chez les malades atteints de cirrhose éthylique. Notre étude statistique montre qu'un tiers de ces malades présente une anémie macrocytaire. Ce pourcentage atteint 50 % par rapport aux cirrhotiques éthyliques présentant une anémie.

On peut donc la considérer comme un signe courant de cette affection.

2° Nous confirmons, grâce à l'important travail du Laboratoire du Professeur BENTEGEAT, que cette anomalie hématologique est liée à une carence en acide folique.

Une thérapeutique associant simultanément le sevrage et la prescription de FOLDINE, permet de voir regresser le plus souvent, l'anémie macrocytaire.

Le pronostic général reste celui de la maladie en cause.

3° Voilà des certitudes : nous sommes tentés de spéculer, et d'en dégager une hypothèse de travail :

Si, sans tenir compte du nombre des globules rouges, l'on faisait une étude de volume globulaire moyen chez les éthyliques relativement récents, qui n'en sont qu'au stade de l'atteinte cellulaire hépatique réversible (ce qui est assez aisément vérifiable par ponction

biopsie du foie), n'est-il pas vraisemblable que l'on puisse trouver fréquemment dans ces cas une macrocytose ?

En effet, le mécanisme d'action de l'alcool sur le métabolisme de l'acide folique ne fait pas seulement appel à la notion de sclérose hépatique constituée.

Si celà devait se confirmer, il serait souhaitable pour le clinicien de voir apparaître sur le résultat des numérations formules qu'il demande au laboratoire, le chiffre du V.G.M. Peut-être ainsi, sur le vu d'une macrocytose, certes ni constante, ni spécifique, serait-il amené à évoquer, voir à dépister biologiquement l'alcoolisme à un stade précoce et ce petit signe pourrait s'avérer précieux, face à un aussi redoutable fléau.

SERMENT

En présence des Maîtres de cetté Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'il devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole ou que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Président de l'Université de Bordeaux II,*
H. Bricaud.

Vu, bon a imprimer :
Le Président du Jury,
J. Aubertin.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 2 janvier 1974,
Le Chancelier des Universités,
R. Paulian.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arakawat T., Ohara K., Kakizaki K., Takahashi Y., Folic acide déficiency in hémochromatosis : probably due to a défection storage of folic acid in the liver. *Tohoku. J. exp. Med.*, 1965, **86**, 301.
2. Benhamou J.-P., Weber J., et Fauvert R., La cléarance fractionnelle de la B.S.P. — son intérêt pour le diagnostic hépatologique. In « acquisitions médicales récentes ». Journées médicales annuelles de Broussais. Expansion scientifique Ed. Paris. 1962.
3. Bel A., Activité folique sérique dans la cirrhose et l'alcoolisme chimique. *J. Méd. Lyon*, 1971, **52**, 471.
4. Bel A., Alary R., Dietsch R., Girard M., Hémochromatose et anémie mégaloblastique foliocurable. *Arch. franç. Mal. Appar. Dig.*, 1968, **57**, 893-908.
5. Bourel M., Lenoir P., Pawlotsky Y., Allanic H., Morel H. et Chauvel A., Anémies mégaloblastiques vraies foliocurables au cours des maladies chroniques du foie. *Presse Méd.*, 1966, **74**, 1591-1596.
6. Bousser J., Zittoun R., Les anémie mégaloblastiques non biermériennes de l'adulte. *Rev. Prat.*, 1966, **16**, 1945-1958.
7. Carter F. C., Heller P., Schaffer Q., Korn R. J., Formiminoglutamic acid (F.I.G.L.U.) excrétion in hépatic cirrhosis. *Arch. int. Méd.*, 1961, **108**, 1, 41-46.
8. Castaigne P., Morel-Maroger A., Laplane D., Lemonnier A., L'épreuve de charge en histidine comme test de carence en acide folique, dans les affections nutritionnelles du système nerveux. *Ann. Méd. Int.*, 1969, **120**, n° 8, 479-494.

9. Chanarin I., Dacie, J. V., Mollin D. L., Folic acid déficiency in haemolytic anaémia. *Brit. J. Haemat.*, 1959, **5**, 245-256.

10. Chanarin I., Aspects chimiques de la déficience en acide folique. *Nouv. Rv. Franç. Hémat.*, 1965, **5**, 5, 681-688.

11. Chanarin L., Hutchinson M., Mac Lean H., Maile M., Hépatic folate in man. *Brit. Méd. Haémato.*, 1966, **1**, 5484, 396-399.

12. Cherrick G. R., Baker H., Frank O., Leevy C.M., Observations on hépatic avidity for folate in Laënnec's cirrhosis. *J. Lab. Clin. Méd.*, 1965, **66**, 3, 446-452.

13. Crimail P. H., Actualité de l'acide folique en gynécologie obstétrique. *Rev. Franç. Gynec.*, 1971, **66**, 4, 245-256.

14. Deller D. J., Kimber C. L., Ibbotson R. N., Folic acid déficiency in hépatic cirrhosis. *Am. J. Digest. Dis.*, 1965, **10**, 35.

15. Deller D. J., Luban E., Ibbotson R. N., Horwood J., Mizazzo S., Folic acid déficiency in rhumatoïd arthritis : Relation of levels of sérum folic acid activity to treatment, with phénibutzzone. *Brit Méd. J.*, 1966, **1**, 5490, 765-767.

16. Derot M., Castaigne P., Morel-Maroger A., Leclercq A., Syndrome neurologique nutritionnel complexe réversible par administration d'acide folique *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1967, **118**, n° 9, 867-874.

17 Dreyfus B., Buzard Y., Sultan C., Grossesse et déficit en acide folique. Revue générale à propos d'une observation d'anémie mégaloblastique avec thrombopenie sévère, apparue au cours d'une grossesse. *Press. Méd.*, 1968, **76**, 1163-1166.

18. Etchener E. R. et Coll., The évolution of anémia in alcoholic patients. *Ann. J. Méd.*, 1971, **50**, 218-232.

19. Fennely J., Frank O., Baker H., Leevy C. M., : Périphéral neuropathy of the alcoholic — I. Aetiological role of aneurin and other B — complex vitamins. *Brit. Méd. J.*, 1964, **2**, 5420, 1290-1292.

20. Girwood R. H., Thomson A. D., Williamson J., Folate statés in the elderly. *Brit Méd. J.*, 1967, **2**, 670-672.

21. Halstedt G. H., Girggs R. C., Harris J. W., The effect of alcoolism on the absorption of folic acid évaluated by plasma

levels and urine excrétion. *J. Lab. Clin. Méd.*, 1967, **69**, n° 1, 116-131.

22. Hampers C. L., Streiff R., Nathan D. G., Suyder D., Merril J. P., Mégaloblastic hématopoïesis in urémia and in patients ond long-term hémodialysis. *The New. Engl. J. Méd.*, 1967, **276**, n° 10, 551-554.

23. Hausser E., Bergoz R., Crocci D., L'anémie mégaloblastique provoquée par les médicaments antiépileptiques. *Nouv. Rev. Franç. Hémat.*, 1964, **4**, 2, 231-232.

24. Henry P., et Martin F., Les carences en acide folique en neurologie et en psychiâtrie. *Livrets du médecin*, 1970, **11**, n° 5, p. 261-266.

25. Henry P., Bentegeat J., Loiseau, de Cacqueray Ch., Noel G., Colin P., Etude critique de la notion de carence en acide folique en Neurologie, *Journées scientifiques de l'Université de Bordeaux II*, 15-16 novembre 1973 (à paraître).

26. Herbert V., Expérimental folate déficiency in man. *Tr. A. Am. Physicians*, 1962, **75**, 307-308.

27. Herbert V., Zalusky R., Davidson C. J., Corrélation of folate déficiency with alcoholism and associated macrocytosy, anémia, and liver disease. *Ann. Intern. Méd.*, 1963, **58**, 977-988.

28. Herbert, V., Folic acid. *Annual Rev. of méd.*, 1965, **16**, 359.

29. Herbert V., Nutritional requirements for vitamin B12 and folic acid. *Amer J. Clin. Nut.*, 1968, **21**, 743.

30. Herbert V., Folate déficiency. *JAMA.*, 1972, **222**, 7, 834.

31. Hoffbrand A. V., Newcombe B. F., Mollin O. L., Method of assay of red cell folate activity and the value of the assay as a test for folate déficiency. *J. Clin. Path.*, 1966, **19**, 17.

32. Horwitz S. J., Klipstein F. A., Lovelace R. E., Relation of abnormal folate métabolism to neuropathy developing during anticonvulsant drug therapy. *Lancet.*, 1968, **1**, 7542, 563-565.

33. Hurdel A. D. E., Picton-Williams T. C., Folic acid déficiency in elderly patients, admitted to hospital. *Brit. Méd. J.*, 1966, **2**, 5507, 202-205.

34. Jandl J. H., Lear A. A., The metabolism of folic acid in cirrhosis. *Ann. Int. Med.*, 1956, **45**, 1027.

35. Jewett J. F., Folic acid déficiency. *New. Angl. J. of. Méd.*, 1972, **287**, 2523.

36. Karlin R., Sur la détermination de l'activité folique du sang humain chez des témoins et dans divers états pathologiques. *J. Intern. Vitaminal*, 1969, **39**, 44.

37. Karlin R., L'acide folique dans les hémopathies. Monographie d'hémat. Clin. et Biol. « Acquisitions récentes en hématologie ». *Scimp.*, Ed. Paris, 1972.

38. Klipstein F. A., Berlinger F. G., Reed L. J., Folate déficiency associated with drug therapy for tuberculosis. *Blood.*, 1967, **29**, n° 5, 697-712.

39. Laroche C. et Coll., L'activité folique sérique dans les hépatosteatose et les cirrhoses éthyliques. *Sem. Hop.*, Paris, 1969, **45**, 633.

40. Leevy C. M., Baker H., Ten Hove W., Frank O., Cherrick G.R.B., complex vitamins in liver disease of the alcoholic. *Amer J. Clin. Nut*, 1965, **16**, 339.

41. Le Prise P. Y., Garre M., Richier J. L., Carence en acide folique et hémochromatose idiopathique familiale. *Nouv. Press. Méd.*, 1973, **2**, n° 2, 93-95.

42. Le Prise P. Y., Richier J. L., Les anémies par carence en acide folique. *Cah. Méd.*, 1970, **11**, 879-887.

43. Lieberman F. L., Bateman J. R., Mégaloblastic anémia possibly induced by triamterene in patients with alcoholic cirrhosis. Two cases reports. *Ann. Intern. Méd.*, 1968, **68**, 1, 168-173.

44. Long M., Childress R., Bonn W., Mégaloblastic anémia associated with the use of anticonvulsivant drugs. *Neurology.* (*Minneap*), 1963, **13**, 7, 697-702.

45. Mac Gibbon, Mollin D. L., Sideroblastic anaémia in man : observations on seventy cases. *Brit. J. Haemat.*, 1965, **11**, 59-69.

46. Matthew S. D. M., Chanarin I., Anticonvulsivant thérapy, mégoloblastic haemapoïesis and folic acid métabolism. *Quart. J. Méd.*, 1966, **35**, 140, 521-537.

47. Mollin D. L., Hoffbrand A. V., Les déficits en acide folique. Mécanismes et méthodes d'études, in. (Progrès en hématologie) Paris, *Ed. Méd. Flammarion*, 1967, 35-62.

48. Musso A. M., Anémia en la cirrhosis hépatica. Estudio radioisotopica de sus mécanismos de production. *Médicina*, 1966, **26**, 6, 372.

49. Navarro J., Valeurs respectives des activités foliques, érythrocytaire et folinique sérique comme test de stockage et de métabo-

lisme des folates chez l'enfant normal. *Arc. Franç. Ped.*, 1973, **30**, 673-683.

50. Nicholson G. I., Buchanan J. G., Horne P. R., Alcoholism présenting as anémia due to folate déficiency. *N. Z. Méd. J.*, 1967, **66**, 422, 678-681.

51. Paliard P., Contribution à l'étude de l'anémie des cirrhoses alcooliques. *Thèse Lyon*, 1961.

52. Pincus J. H. Reynolds, Subacute combined system dégénération withe folate déficiency. *JAMA.*, 1972, **221**, n° 5, 496-497.

53. Read A. E., Gough K. R., Pardoe J. L. Nicholas A., Nutritional studies on the entrants to on old people's home with particular référence to folic acid déficiency. *Brit Méd. J.*, 1965, **2**, 843.

54. Reynolds E. H., Chanarin I., Matthews D. M., Neuropsychiatric aspects of anticonvulsant mégaloblastic anaémia. *Lancet.*, 1968, **1**, 7539, 394-396.

55. Scott R. B., Kammer R. B., Burger W. F., Middleton F. G., Reduced absorption of vitamin B12 in two patients with folic acid déficiency. *Ann. Intern. Méd.*, 1968, **69**, 111-114.

56. Streiff R. R., Little A. B., Folic acid déficiency in Pregnancy. *The New. Engl. J. Méd.*, 1967, **276**, n° 14, 776-779.

57. Waters A. H., Mollin D. L., Studies on the folic acid activity of human serum. *J. Clin. Path.*, 1961, **14**, 335.

58. Whitehead V. M., Bernard A., Cooper, Absorption of folic acid. *Lancet*, 1972, **1**, 7745, 326.

59. Whittemore N. B., Townsend S. R., Cameron G., Mégaloblastic anaémia due to folic acid déficiency in polycythemia vera. *The Canad. Méd. Ass. J.*, 1967, **97**, 1487-1489.

60. Wolf R., Données récentes sur les anémies mégaloblastiques « Les anémies », *Expansion scientifique française Edit.*, Paris, 1967, 177-206.

61. Zittoun R., Zittoun J., Les anémies par carence en vitamines B12 et en acide folique. Problèmes étiologiques et méthodes d'investigations. *Rev. Prat.*, 1970, **4**, 573-597.

62. Zittoun R., Hemochromatose primaire et carence en folate. *Nouv. Press. Méd*, 1973, **2**, 652.

Dépôt légal du 1er trimestre 1974 — N° 982

IMPRIMERIE TRILLAUD — BERGERAC